



## Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза

Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия)

**Для цитирования:** Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65

✉ Для переписки:

Симонова

Жанна Георгиевна

simonova-kirov

@rambler.ru

Зыкина Елена Юрьевна, аспирант кафедры госпитальной терапии

Симонова Жанна Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

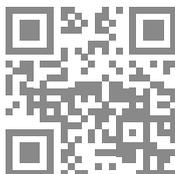
### Резюме

**Цель.** Оценить выраженность гипераммониемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза в условиях коморбидности со стабильной стенокардией.

**Материал и методы.** В процессе клинического исследования были сформированы три группы пациентов со стабильной стенокардией. I группу (n=43) составили пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатоза печени в сочетании с ожирением и стабильной формой ИБС. II группу (n=41) — пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза печени на фоне нормальной массы тела и стабильной формой ИБС. III группу (контрольную) (n=42) — пациенты со стабильной стенокардией без НАЖБП, на фоне нормальной массы тела. Оценивали: результаты лабораторного обследования (клинического и биохимического анализов крови, липидограммы, уровня инсулина (с расчетом HOMA-IR), гликозилированного гемоглобина (HbA1c)); неинвазивные маркеры для диагностики поражения печени. Оценку гипераммониемии осуществляли количественным экспресс анализом аммиака с помощью анализатора Pocket Chem TM BA PA-4140. Всем больным было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) печени на аппарате Philips Epiq 5 (США).

**Результаты.** У всех пациентов со стабильной стенокардией (I и II группы) был подтвержден диагноз неалкогольная жировая болезнь печени, стадия стеатоза. При анализе липидного профиля пациентов I и II групп была установлена более значимая гипертриглицеридемия по сравнению с пациентами группы контроля, причем статистической межгрупповой разницы в I и II группах не было выявлено. Средний уровень аммониемии у пациентов с НАЖБП при сочетании со стабильной ИБС (I, II группы) был выше порогового и составил 87 (57–127,5) и 79 (57–97) мкмоль/л соответственно, и значимо не различался ( $p>0,05$ ). У пациентов III группы (без заболевания печени) средние значения уровня аммиака в крови оказались в целевом диапазоне. По данным результатов корреляционного анализа нами установлены взаимосвязи аммониемии с уровнем ферментов печени, расчетными индексами стеатоза и основными метаболическими показателями.

EDN: LAUZAW



**Заключение.** У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза с сочетанием стабильной стенокардии определяется более выраженная гипераммониемия в сравнении с пациентами со стабильной ИБС без сопутствующего поражения печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стабильная стенокардия, гипераммониемия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65>

# Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage

E. J. Zykina, Zh. G. Simonova

Kirov state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation (112, K. Marx Str., Kirov, 610998, Russia)

**For citation:** Zykina E. J., Simonova Zh. G. Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 57–65. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65

✉ *Corresponding author:*

**Zhanna G.****Simonova**

simonova-kirov

@rambler.ru

Elena J. Zykina, post-graduate of the Department of hospital therapy

Zhanna G. Simonova, head of the Department of hospital therapy, doctor of medical sciences; ORCID: 0000-0002-9772-3867

## Summary

**The aim.** To assess the severity of hyperammonemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the steatosis stage in conditions of comorbidity with stable angina.

**Research materials and methods.** During the clinical trial, three groups of patients with stable angina were formed. Group I (n = 43) consisted of patients with NAFLD at the stage of hepatic steatosis in combination with obesity and a stable form of CHD. Group II (n = 41) — patients with NAFLD at the stage of hepatic steatosis against the background of normal body weight and stable CHD. Group III (control) (n = 42) — patients with stable angina without NAFLD, with normal body weight. The results of laboratory examination (clinical and biochemical blood tests, lipidograms, insulin levels (calculated by HOMA-IR), glycosylated hemoglobin (HbA1c)) were evaluated; non-invasive markers for the diagnosis of liver injury. Hyperammonemia was evaluated by quantitative rapid ammonia analysis using a Pocket Chem TM BA PA-4140 analyzer. All patients underwent ultrasound of the liver using Philips Epiq 5 (USA).

**Results.** In all patients with stable angina (group I and II), the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease, steatosis stage, was confirmed. The lipid profile of patients in Groups I and II showed more significant hypertriglyceridemia compared to those in the control group, with no statistical difference in Groups I and II. The mean ammonium level in patients with NAFLD in combination with stable CHD (group I, II) was above the threshold and was 87 (57–127.5) and 79 (57–97)  $\mu\text{mol/L}$ , respectively, and did not differ significantly ( $p > 0.05$ ). In patients of group III (without liver disease), the mean values of ammonia in the blood were in the target range. According to the results of correlation analysis, we established the relationship of ammonium with liver enzymes, calculated steatosis indices and basic metabolic indicators.

**Conclusion.** Patients with non-alcoholic fatty liver disease in the steatosis stage with a combination of stable angina have more severe hyperammonemia compared to patients with stable CHD without concomitant liver injury.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, stable angina, hyperammonemia

**Conflict of interest.** The Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в современную эпоху является серьезной медицинской проблемой и представляет одну из наиболее признанных причин патологии печени в современном мире [1, 2]. Согласно результатам российского исследования DIREG 1 (2007 г), заболеваемость НАЖБП насчитывала 27% [3]. Исследование DIREG 2 (2015 г) продемонстрировало, что распространенность НАЖБП у лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, равнялась уже 37,3%, показав прирост на 10% за 7 лет по сравнению с данными DIREG 1 [4]. Выявление пациентов с ранней стадией НАЖБП, а именно со

стеатозом печени, безусловно имеет очень важное значение для определения лиц с высоким кардиометаболическим риском, нуждающихся в лечении, направленном на профилактику прогрессирования НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6].

В последние годы немалое внимание уделяется изучению гипераммониемии (ГАМ) как метаболическому нарушению, вызванному избыточным количеством аммиака в крови. При этом, в качестве наиболее распространенных причин повышенного содержания аммиака в крови рассматриваются заболевания печени. Гипераммониемия оказывается

ассоциированной как с нейropsychическими нарушениями при циррозе печени, так имеет место и у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии [7].

## Материалы и методы

В процессе открытого проспективного клинического исследования были сформированы три группы пациентов со стабильной стенокардией. I группу (n=43) составили пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза печени в сочетании с ожирением (НАЖБП-О) и стабильной формой ИБС. II группу (n=41) – пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза печени на фоне нормальной массы тела (НАЖБП-БО) и стабильной формой ИБС. III группу (контрольную) (n=42) – пациенты со стабильной стенокардией без НАЖБП, на фоне нормальной массы тела (ИБС-БО). Исследование проводилось на клинической базе КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Кировского ГМУ.

Критерии включения пациентов: возраст пациентов от 20 до 74 лет включительно; стабильная ИБС, стенокардии напряжения I–III ФК; НАЖБП (стадия стеатоза), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились вирусные гепатиты, наличие фиброза и цирроза печени любой этиологии, онкологические заболевания, период беременности и/или лактация, психические расстройства, острая кардиоваскулярная патология, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острые заболевания инфекционной и неинфекционной природы, хроническая болезнь почек более или равная 3А стадии, воспалительные заболевания и новообразования кишечника, алкогольная зависимость, приём гепатотоксических препаратов в анамнезе. Верификацию диагноза НАЖБП осуществляли на основании подтверждения признаков стеатоза по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, при условии исключения других этиологий стеатоза с учетом показателей биомаркеров стеатоза печени. Диагноз «стабильная ишемическая болезнь сердца» устанавливали согласно национальным клиническим рекомендациям на основании совокупности жалоб, данных анамнеза с учетом сердечно-сосудистых факторов риска, данных обследования [8, 9, 10]. Инвазивная коронароангиография (КАГ) проводилась по показаниям с учетом риска сердечно-сосудистых осложнений [8]. В качестве базисной терапии больные получали бета-адреноблокаторы, статины, и-АПФ и ацетилсалициловую кислоту. Всем больным были выполнены: ультразвуковое исследование (УЗИ) печени на аппарате Philips Epiq 5 (США), клинический и биохимический анализ крови, анализ липидограммы, уровня инсулина (с расчетом HOMA-IR), гликозилированного гемоглобина (HbA1c), маркеров вирусного гепатита В и С, расчет неинвазивных маркеров для диагностики поражения печени: NLFS (NAFLD liver

Цель исследования – оценить выраженность гипергаммониемии у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза в условиях коморбидности со стабильной стенокардией.

fat score), HSI (Hepatic steatosis index), FLI (fatty liver index), NFS (NAFLD fibrosis score), тест APRI, Тест FIB-4, индекс триглицеридов-глюкозы (ТyG). Оценка гипергаммониемии осуществлялась количественным экспресс анализом аммиака с помощью анализатора PocketChem™ BA PA-4140 (ARKRAY, Япония). При определении уровня аммиака в капиллярной крови экспресс-методом использовалась классификация, предложенная коллективом экспертов российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [11]. Нормальным считался уровень аммиака менее 60 мкмоль/л, легкая гипергаммониемия (I степени)–60–99 мкмоль/л, средняя гипергаммониемия (II степени) 100–199 мкмоль/л, тяжелая гипергаммониемия (III степени) 200 мкмоль/л и более.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.7.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), EXCEL 13. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Статистическая значимость (p) установлена на уровне вероятности ошибки 0,05. Качественные показатели представлены в виде частоты встречаемости в абсолютных значениях и процентном соотношении.

Сравнение трех и более независимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уолиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение трех и более независимых групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (F). Оценка взаимосвязи признаков, подчиняющихся нормальному и отличному от нормального распределения, проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена соответственно. Уровень значимости принят равным  $p < 0,05$ . Распределение в совокупности представлено 95% доверительным интервалом (ДИ 95%).

## Результаты

В открытое клиническое исследование включены 126 пациентов со стабильной стенокардией, 87 мужчин и 39 женщин (средний возраст – 61 [57; 67,8] год). Сформированные нами в процессе исследования группы оказались сопоставимы по возрасту и полу (таблица 1). У всех пациентов была диагностирована АГ, чаще выявлялась 2 и 3 степени повышения АД. Значимых различий по степени АГ и уровням САД в группах получено не было. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладала ХСН на уровне II ФК. Значимых различий в группах в зависимости от функционального класса ХСН не выявлено. Для оценки клинического состояния больных важна оценка ФК стенокардии напряжения. Анализ клинической симптоматики показал, что большинство больных имели клинические проявления заболевания, соответствующие II ФК стабильной стенокардии напряжения, при этом в I группе значимо чаще, чем в III группе, выявлялась стенокардия напряжения на уровне III ФК и, соответственно, реже встречалась СН II ФК. Согласно анамнезу, частота сердечно-сосудистых событий значимо не различалась среди пациентов в изучаемых группах ( $p=0,79$ ). Так же не было выявлено значимых различий в длительности ишемического анамнеза и длительности АГ.

Систематизация полученных данных анализа показателей липидограммы продемонстрировала, что у больных с НАЖБП на стадии стеатоза (I и II группы) на фоне превышения референсных значений атерогенных параметров липидного спектра имели место более выраженная гипертриглицеридемия и сниженные уровни ЛПВП, причем статистической межгрупповой разницы в I и II группах не получено. У пациентов III группы (без стеатоза

печени) уровень триглицеридов находился в целевом диапазоне ( $0,93 (0,85-1,65)$  ммоль/л), а уровень ЛПВП у мужчин был в границах нормы, но снижен у женщин ( $1,07 \pm 0,20$  ммоль/л). Уровни общего ХС и ЛПНП были повышены во всех исследуемых группах, статистически значимой разницы показателей не установлено (таблица 2).

В ходе оценки функционального состояния печени при НАЖБП на стадии стеатоза проводился анализ показателей белкового, пигментного обмена, цитолиза и холестаза (таблица 3). В исследуемых нами группах не получено значимых различий в содержании общего белка и альбумина. Это говорит о сохранении белкосинтетической функции печени у больных стабильной стенокардией в сочетании с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Содержание в крови общего билирубина и щелочной фосфатазы находилось в границах нормы и значимо не различалось в исследуемых группах. У больных стабильной стенокардией в сочетании с НАЖБП на стадии стеатоза отмечено значимое повышение уровня АСТ, АЛТ, ГГТП по сравнению с пациентами без НАЖБП. Причем уровни АЛТ, АСТ были значимо выше у пациентов с гепатозом на фоне ожирения (I группа), чем у пациентов с НАЖБП без ожирения (II группа). Но средние уровни трансаминаз не выходили за рамки референсных значений.

На основании клинических, антропометрических и лабораторных данных нами были рассчитаны биомаркеры стеатоза для комплексной оценки возникновения НАЖБП (таблица 4).

Значения VAI, которые свидетельствуют о наличии дисфункции жировой ткани и увеличении сердечно-сосудистых рисков, зависят от возраста

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией  
Table 1.  
Clinical-demographic characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina

Показатель	Категории	Группа			p
		I группа (n=43)	II группа (n=41)	III группа	
<b>Абс.,%</b>					
Пол	Женщины	14 (32,6)	13 (31,7)	12 (28,6)	0,92
	Мужчины	29 (67,4)	28 (68,3)	30 (71,4)	
Возрастные группы	40–49 лет	4 (9,3)	1 (2,4)	1 (2,4)	0,14
	50–59 лет	17 (39,5)	12 (29,3)	21 (50,0)	
	Старше 60 лет	22 (51,2)	28 (68,3)	20 (47,6)	
<b>M ± SD (95% ДИ)</b>					
Возраст, лет		60,7 ± 7,4 (58,4–63,0)	62,5 ± 6,6 (60,4–64,6)	60,4 ± 6,8 (58,3–62,5)	0,32
<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>					
Классификация ХСН по NYHA	ХСН I ФК	4 (9,3)	4 (9,8)	6 (14,3)	0,79
	ХСН II ФК	32 (74,4)	33 (80,5)	32 (76,2)	
	ХСН III ФК	7 (16,3)	4 (9,8)	4 (9,5)	
Стенокардия напряжения (ФК)	СН II ФК	26 (60,5)	32 (78,0)	37 (88,1)	0,01* P <sub>I-III</sub> = 0,01
	СН III ФК	17 (39,5)	9 (22,0)	5 (11,9)	
Степень АГ	АГ I ст.	5 (11,6)	6 (14,6)	9 (21,4)	0,59
	АГ II ст.	18 (41,9)	19 (46,3)	20 (47,6)	
	АГ III ст.	20 (46,5)	16 (39,0)	13 (31,0)	

**Примечание:**

p – уровень значимости различий между группами;  
\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Note:**

p-significance level of differences between groups;  
\* – differences in parameters are statistically significant ( $p < 0.05$ )

**Таблица 2.**

Показатели липидного профиля у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией  
Table 2.  
Lipid profile scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina

Показатели	Группа			p	
	I группа (n=43)	II группа (n=41)	III группа (n=42)		
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>				
Триглицериды (ммоль/л)	2,20 (1,98–2,36)	2,30 (2,02–2,70)	0,93 (0,85–1,65)	< 0,01* P <sub>II-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> <0,01	
ЛПВП (ммоль/л)	0,95 (0,88–1,07)	0,97 (0,87–1,11)	1,06 (0,95–1,16)	0,04* P <sub>III-I</sub> =0,04	
ЛПВП (ммоль/л)	мужчины	0,95 (0,91–1,02)	0,99 (0,94–1,18)	1,06 (1,00–1,16)	0,07
	женщины	<b>M ± SD (95% ДИ)</b>			
		1,01 ± 0,17 (0,91–1,10)	0,91 ± 0,08 (0,86–0,96)	1,07 ± 0,20 (0,95–1,20)	0,04* P <sub>III-II</sub> =0,04
Общий ХС (ммоль/л)	5,32 ± 1,08 (4,99–5,65)	5,18 ± 1,07 (4,84–5,52)	4,96 ± 1,03 (4,64–5,28)	0,29	
ЛПНП (ммоль/л)	3,44 ± 0,92 (3,15–3,72)	3,28 ± 0,79 (3,03–3,53)	3,45 ± 0,79 (3,20–3,69)	0,60	
не-ЛПВП (ммоль/л)	4,36 ± 1,10 (4,02–4,70)	4,16 ± 1,14 (3,80–4,52)	3,87 ± 1,05 (3,54–4,19)	0,12	
Индекс атерогенности	4,74 ± 1,61 (4,25–5,23)	4,34 ± 1,61 (3,83–4,85)	3,75 ± 1,45 (3,30–4,21)	0,02* P <sub>I-III</sub> = 0,01	

**Примечание:**

p – уровень значимости различий между группами; \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**Note:**

p-significance level of differences between groups; \* – differences in parameters are statistically significant (p < 0.05)

**Таблица 3.**

Показатели функционального состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией.  
Table 3.  
Measures of liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina

Показатели	Группа			p
	I группа (n=43)	II группа (n=41)	III группа (n=42)	
	<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>			
АЛТ (Ед/л)	30,0 (23,4–34,0)	23,0 (17,1–30,6)	16,9 (14,27–22,55)	< 0,01* P <sub>II-I</sub> < 0,01 P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> <0,01
АСТ (Ед/л)	28,5 (24,1–34,5)	21,2 (17,7–30,1)	19,55 (15,65–21,7)	< 0,01* P <sub>II-I</sub> =0,01 P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> =0,01
Коэффициент де Ритгиса (АСТ/АЛТ)	1,04 (0,92–1,12)	1,03 (0,97–1,18)	1,1 (0,92–1,26)	0,63
ЩФ (Ед/л)	52,80 (41,45–64,1)	51,00 (41,90–61,4)	54,10 (48,45–64,42)	0,58
ГГТП (Ед/л)	23,5 (19,40–29,7)	30,6 (25,7–34,9)	18,95 (14,62–23,17)	< 0,01* P <sub>II-I</sub> < 0,01 P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> <0,01
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,7 (9,85–17,35)	12,7 (10,40–15,6)	11,15 (9,15–14,28)	0,36
Общий белок (г/л)	71,2 (70,40–72)	71,0 (69,40–71,6)	71,4 (69,43–74,07)	0,23
Альбумин (г/л)	43,54 ± 2,39 (42,81–44,28)	43,08 ± 3,05 (42,12–44,05)	42,55 ± 2,91 (41,64–43,45)	0,26

**Примечание:**

p – уровень значимости различий между группами; \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**Note:**

p-significance level of differences between groups; \* – differences in parameters are statistically significant (p < 0.05)

**Таблица 4.**  
Биомаркеры стеатоза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией  
**Примечание:**  
p-уровень значимости различий между группами;  
\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**Table 4.**  
Biomarkers of hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina  
**Note:**  
p-level of significance of differences between groups;  
\* – differences in parameters are statistically significant (p < 0.05)

Показатели	Прогностический уровень	Группа			p
		I группа (n=43)	II группа (n=41)	III группа (n=42)	
<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>					
VAI (средний)	< 30 лет-2,52; 30–42 года-2,23; 42–52 года-1,92; 52–66 лет-1,93; > 66 лет-2,00.	3,39 (2,80–4,52)	4,00 (2,49–5,76)	1,28 (0,99–2,68)	< 0,01* P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> < 0,01
NLFS	> (-0,640) (риск НАЖБП)	1,39 (0,51–2,08)	0,7 (-0,41–1,48)	-1,8 (-2,22– (-1,33))	< 0,01* P <sub>II-II</sub> =0,02 P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> < 0,01
HIS	> 36,0 (риск стеатоза печени)	42,15 (40,5–45,4)	32,67 (31,66–34,7)	31,69 (30,1–33,65)	< 0,01* P <sub>II-I</sub> < 0,01 P <sub>III-I</sub> < 0,01
TYG	> 4,49 наличие ИР; > 8,5-высокий риск стеатоза	5,02 (4,91–5,09)	5,05 (4,96–5,12)	4,48 (4,43–4,86)	< 0,01* P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> < 0,01
St-index	> 0,405-высокий риск стеатоза	0,26 (0,01–0,56)	-0,06 (-0,21–0,33)	-0,47 (-0,60– (-0,32))	< 0,01* P <sub>II-I</sub> < 0,01 P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> < 0,01
<b>M ± SD (95% ДИ)</b>					
FLI	< 30 (низкий риск стеатоза; 30–59 «серая зона» ≥ 60-высокий риск стеатоза)	85,04 ± 7,84 (82,6–87,46)	54,53 ± 10,64 (51,17–57,89)	19,87 ± 6,31 (17,9–21,84)	< 0,01* P <sub>I-II</sub> < 0,01 P <sub>I-III</sub> < 0,01 P <sub>II-III</sub> < 0,01

**Таблица 5.**  
Уровень аммониемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией

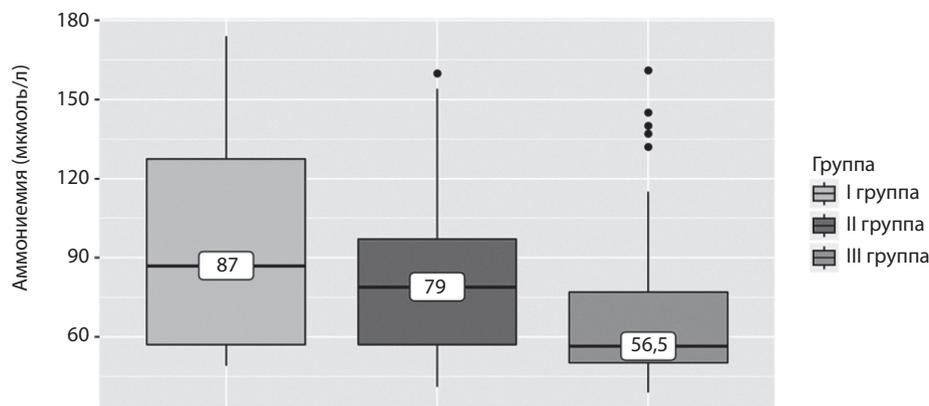
**Table 5.**  
Ammonium levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina

Показатели	Категория	Группа			p
		I группа (n=43)	II группа (n=41)	III группа (n=42)	
<b>Me (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>)</b>					
Аммониемия (мкмоль/л)		87,00 (57,0–127,5)	79,0 (57,0–97,0)	56,5 (50,25–77)	< 0,01* P <sub>III-I</sub> < 0,01 P <sub>III-II</sub> =0,01
<b>Абс. (%)</b>					
ГАМ	Нормальный уровень аммиака в крови	13 (30,2)	14 (34,1)	29 (70,7)	< 0,01* P <sub>I-III</sub> < 0,01 P <sub>II-III</sub> < 0,01
	ГАМ 1 степени	17 (39,5)	18 (43,9)	8 (19,5)	
	ГАМ 2 степени	13 (30,2)	9 (22,0)	4 (9,8)	

**Примечание:**  
p-уровень значимости различий между группами; \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**Note:**  
p-significance level of differences between groups; \* – differences in parameters are statistically significant (p < 0.05)

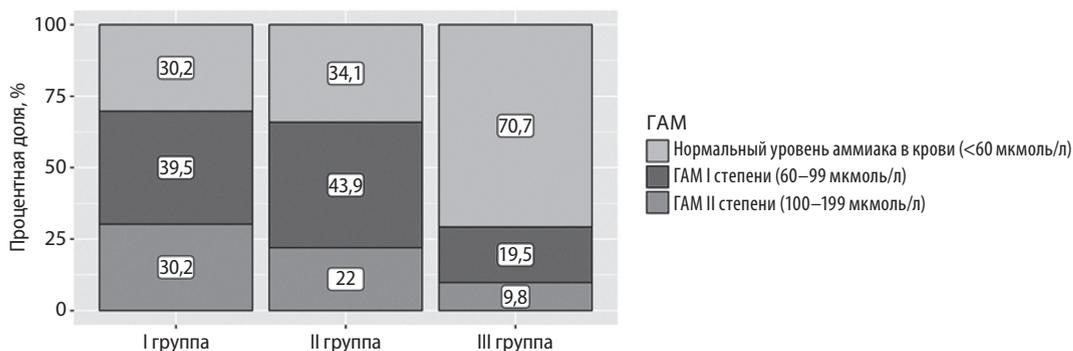
**Рисунок 1.**  
Анализ уровня аммониемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией  
**Figure 1.**  
Analysis of ammonium levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina



**Рисунок 2.**

Анализ выраженности аммониемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании со стабильной стенокардией

Figure 2. Analysis of the severity of ammonium in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with stable angina



пациентов. Нами были рассчитаны средние значения индекса и, учитывая средний возраст включенных в исследование пациентов (61 [57; 67,8] год) и то, что большинство из них находились в возрастной группе старше 50 лет, был выбран порог VAI=1,93. Средние значения VAI у пациентов I и II групп значимо не различались и превышали выбранный порог нормы. В III группе VAI составил 1,28 (0,99–2,68), что статистически ниже, чем у пациентов с НАЖБП (I и II группы). Таким образом, даже при нормальной массе тела у пациентов с ИБС в сочетании со стеатозом печени имела место дисфункция жировой ткани.

В нашем исследовании средний уровень аммониемии у больных ИБС на фоне стеатоза печени (I, II группы) был выше порогового (норма < 60 мкмоль/л), составив 87 (57–127,5) и 79 (57–97) мкмоль/л соответственно, и значимо не различался, хотя

наибольший показатель зафиксирован у больных в I группе (таблица 5). У пациентов III группы (без заболевания печени) средние значения уровня аммиака в крови находились в целевом диапазоне и были значимо меньше в сравнении с уровнем аммиака в I и II группах (рис. 1). Если у больных в III группе в 70,7% отмечались нормальные значения аммониемии, то при коморбидном течении стабильной ИБС и НАЖБП на стадии стеатоза чаще выявлялись повышенные уровни аммиака в крови, соответствующие 1 и 2 степеням ГАМ (рис. 2).

Результаты корреляционного анализа установили тесные взаимосвязи аммониемии с уровнем триглицеридов ( $r=0,518$ ,  $p<0,01$ ), расчетными индексами стеатоза (VAI ( $r=0,593$ ,  $p<0,01$ ); NLFS ( $r=0,614$ ,  $p<0,01$ ); TUG ( $r=0,628$ ,  $p<0,01$ )), что актуализирует дальнейшее углубленное изучение данной проблемы.

## Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования средний уровень аммониемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза при сочетании со стабильной стенокардией оказался выше порогового и, составил 87 (57–127,5) в группе пациентов с ожирением (группа I) и 79 (57–97) мкмоль/л – в группе пациентов без ожирения (группа II). Для пациентов со стабильной ИБС без сопутствующего поражения печени средние значения уровня аммиака в крови не покидали целевой диапазон, и были значимо ниже по сравнению с уровнем аммиака у пациентов I и II групп. Современные представления об аммиаке как одном из основных нейротоксичных и цитотоксичных метаболитов в организме человека лишь подчеркивают возможную его гепатотоксичность. А установленные гепатотоксические свойства обусловлены прежде всего возможностью аммиака индуцировать образование активных форм кислорода, снижать активность эндотелиальной NO-синтазы, снижать пролиферацию звездчатых клеток, способствовать процессу фиброгенеза. Гипераммониемия, к сожалению, ассоциирована не только с нейропсихическими нарушениями при циррозе печени, но имеет место и у пациентов с доцирротической стадией хронических заболеваний печени [7]. В литературе публикации, касающиеся анализа аммониемии у пациентов

с доцирротическим поражением печени, немногочисленны. Ряд авторов изучали уровень аммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени и минимальным фиброзом и установили, что гипераммониемия встречается у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

В исследовании Агеевой Е. А., Алексеенко С. А. были обследованы 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с гипераммониемией, стадией фиброза I–II. Группу сравнения составили 17 здоровых добровольцев. В группе наблюдения уровень аммиака в крови составил  $56,1 \pm 6,2$  мкмоль/л, что характеризовалось как гипераммониемия, значимо превысив уровень аммиака у пациентов группы сравнения –  $24,0 \pm 2,5$  мкмоль/л ( $p1 < 0,01$ ) [12]. Еще одно отечественное исследование, включившее 42 пациента с хроническим вирусным гепатитом C (генотип 1) с минимальным фиброзом печени, продемонстрировало повышение уровня аммиака в крови у пациентов на доцирротической стадии поражения печени [13]. Опубликованные результаты исследования Петровой Э. М. продемонстрировали, что у 87,8% пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза определялась гипераммониемия, а средний уровень аммиака составил  $108 \pm 53,3$  мкмоль/л. У 41 пациента, включенного в исследование, была проведена оценка печеночных тестов, гепатогенной

слабости по визуальной аналоговой шкале, оценивалась степень фиброза печени по шкале FIB-4. Корреляционный анализ установил значимые прямые связи между уровнем аммониемии и ферментом гамма-глутамилтранспептидазой ( $r=0,418$ ,  $p=0,017$ ), между аммониемией и гепатогенной слабостью ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,047$ ) [14].

К сожалению, в доступном информационном пространстве конкретные данные по изучению гипераммониемии у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ишемической болезни сердца не представлены, хотя рассматриваемая коморбидность становится все более и более распространенной. Установлено, что у пациентов с коморбидностью НАЖБП и стабильной ишемической болезни сердца изменяются структурные параметры сердца,

формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка в виде гипертрофических вариантов [15]. Результаты опубликованной нами ранее работы показали, что на фоне нарушения функционального состояния печени у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением определяется более значимая выраженность коронарного атеросклероза в сравнении с пациентами при нормальном индексе массы тела [16]. На современном этапе медицины клинически значимая ассоциация между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями настоятельно диктует как раннее выявление начальных проявлений поражения печени, так и динамичное наблюдение за пациентами с коморбидным течением НАЖБП и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

## Заключение

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени как на фоне ожирения, так и без ожирения, при сочетании со стабильной стенокардией имеют более выраженную гипертриглицеридемию и более выраженную гипераммониемию по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией без поражения печени.

## Литература | References

- Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Busalaeva E. I. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 172(12): 90–94. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.  
Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Бусалаева Е. И. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 172(12): 90–94. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-90-94.
- Diomidova V.N., Tarasova L. V., Trukhan D. I., et al. Information value of shear wave elastography with elastometry in non-alcoholic fatty liver disease. *Practical medicine*. 2018; 112(1): 81–85. (In Russ.).  
Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И. и др. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. Практическая медицина. 2018; 112(1): 81–85.
- Drapkina O. M., Korneeva O. N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12 (4): 424–429. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.  
Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континиум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (4): 424–429. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
- Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) Doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.  
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24–42. Doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Janssen A., Grobbee D., Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; 27 (10): 1059–1063. doi: 10.1177/2047487319891783.
- Adams L. A., Anstee Q. M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017; 66: 1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
- Ilchenko L. Yu., Nikitin I. G. Hyperammonemia in patients at the pre-cirrhotic stage: clinical reality? *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(3):186–193. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-1938.  
Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архив внутренней медицины. 2018;8(3):186–193. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-1938.
- Barbarash O. L., Karpov Yu. A., Kashtalap V. V. et al. Stable coronary artery disease. Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 201–250. (In Russ.) doi: 10.15829/291560-4071-2020-4076.  
Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 201–250. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4076.
- Members T. F., Montalescot G., Sechtem U. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coro-

- nary syndromes. *European Heart Journal*. 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults” (Version 2021). *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021; 187(3): 97–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–97–118.  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 187(3): 97–118. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–97–118.
  12. Ageeva E. A., Alekseenko S. A. Experience in the use of the oral form of L-ornithine-L-aspartate in hyperammonemia in patients with chronic liver disease at the pre-cirrhotic stage. *Clinical perspectives in gastroenterology, hepatology*. 2015; 6: 24–26. (In Russ.)  
Агеева Е. А., Алексеенко С. А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 6: 24–26.
  13. Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Uvarova O. V., Matsievich M. V. Hyperammonemia in patients with liver diseases at the pre-cirrhotic stage: is it possible? (Preliminary results of the SMART RADAR study. *Clinical perspectives in gastroenterology, hepatology*. 2013; 5: 3–8. (In Russ.)  
Богомолов П. О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Мациевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (Предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»). *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 3–8.
  14. Petrova E. M., Cheraneva V. A., Grachev V. G. Hepatogenic weakness as a clinical marker of hyperammonemia and the effectiveness of its correction in patients with pre-cirrhotic stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Attending physician*. 2020; 8: 48–53. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.13.48.007.  
Петрова Э. М., Черанева В. А., Грачев В. Г. Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2020; 8: 48–53. doi: 10.26295/OS.2020.13.48.007.
  15. Zykina E. Yu., Simonova J. G. Types of left ventricular remodeling in patients with chronic coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022; 2(74): 19–24. (In Russ.) doi: 10.24412/2220–7880–2022–2–19–24.  
Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. *Вятский медицинский вестник* 2022; 2(74): 19–24. doi: 10.24412/2220–7880–2022–2–19–24
  16. Zykina E. Yu., Simonova Zh. G. The relationship between the severity of coronary and carotid atherosclerosis and the functional state of the liver in patients with stable angina and obesity. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;203 (7): 54–60. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–54–60.  
Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Связь тяжести коронарного и каротидного атеросклероза и функционального состояния печени у больных стабильной стенокардией и ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203 (7): 54–60. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–54–60.